FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N° .....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME UNIVERSITAIRE)

PRÉSENTÉE PAR

MORRIS LOEB ROTHCHILD

Né à New-Haven-Conn. (Etats-Unis), le 8 Août 1898

LE MERCUROCHROME

UN NOUVEL ANTISEPTIQUE

Président : M. CARNOT, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—

1926

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
AUBERTIN	Pathologie médicale
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
AUVRAY. . . .	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	LŒPER.	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LEREBOULLET. .	Clinique médicale infantile.	RATHERY . . .	Clinique médicale.
		SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CARNOT

Professeur de thérapeutique de la Faculté de médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Beaujon

Membre de l'Académie de médecine

Qui nous a fait le très grand honneur d'en accepter la présidence.

Notre profonde admiration et nos hommages respectueux.

A MA TENDRE MÈRE

A laquelle je dois, grâce à ses inlassables efforts et à son dévouement, la possibilité d'avoir fait mes études en France.

AUX MEMBRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

En reconnaissance de la courtoisie témoignée et de l'empressement apporté à m'aider.

CHAPITRE PREMIER

Le Mercurochrome

Un nouvel antiseptique des voies génito-urinaires

L'Institut Urologique James Buchanan Brady (John Hopkins Hospital) a consacré, pendant ces deux dernières années, la plus grande partie de ses recherches à l'étude des antiseptiques, en s'attachant particulièrement au développement des médicaments applicables au traitement des infections des voies génito-urinaires. Les recherches furent tout d'abord orientées vers les antiseptiques internes, surtout après la démonstration de la valeur douteuse de l'hexaméthylène tétramine par Hinman.

Prenant comme point de départ la remarquable activité sélective des reins pour la phénolsulphonephtaléine, mise en lumière par les travaux de Able et Rowntree et employée comme épreuve fonctionnel, des essais furent entrepris en vue d'adjoindre d'autres agents chimiques à la phénolsulphonephtaléine pour ainsi constituer un antiseptique urinaire interne efficace. Après une visite à

Browning de Londres, des quantités suffisantes de ses flavines furent obtenues et envoyées à Baltimore. A la suite des expériences et des essais cliniques faits à l'Institut, Davis et Harrell recommandèrent l'emploi de l'acroflavine (gonacrine) dans le traitement de la blennorragie aiguë, et ce mode de traitement fut alors employé avec de bons résultats dans plusieurs des hôpitaux de maladies vénériennes de l'armée américaine.

Puis frappés des possibilités de l'emploi de colorants comme base de développement de composés thérapeutiques, les laboratoires de l'Institut Urologique concentrèrent leurs efforts sur la production de nouveaux médicaments possédant leurs qualités de pénétration des colorants, en même temps que des propriétés germicides, tout en étant relativement non toxiques, et non irritants. Le mercurochrome est l'un de ces produits. Le mercurochrome est un médicament dont la valeur germicide est bien établie. La rapidité avec laquelle certaines vieilles infections de la vessie et du bassinet ont disparu après son emploi, est frappante. L'absence de propriétés irritantes et toxiques, ainsi que la possibilité pour le malade de garder une solution au centième pendant des heures sans malaise, sont un sûr garant de la valeur de ce médicament dans ces conditions. C'est le premier médicament que l'on ait trouvé qui, avec un pouvoir germicide puissant, puisse être toléré par la vessie humaine pendant plusieurs heures, conditions idéales au point de vue de l'action stérilisante.

Principes directeurs pour établir la synthèse d'un nouvel antiseptique urinaire

En établissant la synthèse d'un médicament en vue de son emploi local comme antiseptique urinaire, on essaya de combiner les propriétés suivantes :

1° Pénétration rapide des tissus où siège l'infection;
2° Pas d'irritation des tissus;
3° Pouvoir germicide élevé;
4° Grande solubilité dans l'eau et stabilité de la solution;
5° Pas de formation de précipité dans l'urine;
6° Degré de toxicité suffisamment réduit pour éviter que la petite quantité absorbable du médicament ne détermine des effets sytémiques.

Pour obtenir la rapide pénétration des tissus, il était nécessaire d'employer un produit colorant pénétrant qui, sans être nécessairement un germicide par lui-même, servirait surtout de simple vecteur pour un groupe chimique germicide qui lui serait adjoint. L'expérience clinique ayant démontré que les colorants basiques tels que fuchsine, vert brillant, crystal violet, et dans certains cas les flavines, étaient trop irritants pour la muqueuse des voies urinaires pour que leur emploi soit généralisé; on fit usage de colorants acides. Cette catégorie de colorants, dont les phtaléines sont les plus communs, représentant ainsi la plupart des colorants « azo », offre un large choix.

On pouvait d'ailleurs déjà prévoir, en se basant sur des considérations purement chimiques, que les colorants basiques seraient plus irritants que les colorants acides.

Ceux-là sont des sels de bases faibles et pour cette raison leur solution doit avoir une réaction acide. Les colorants acides, en revanche, sont employés sous la forme de sels de sodium et leurs solutions ont nécessairement une réaction neutre ou légèrement alcaline, suivant que le colorant libre est un acide fort, tel que l'acide sulphonique ou un acide faible, tel qu'une phtaléine. Les tissus étant en général plus sensibles aux acides qu'aux alcalins, ce raisonnement détermina le choix d'un colorant acide comme base du germicide synthétique.

L'emploi étendu de l'éosine comme colorant cytoplasmique suggéra immédiatement son emploi comme le colorant le plus adéquat de cette classe. Cependant il ne se prête pas à des modifications chimiques, car les positions de sa molécule auxquelles on peut substituer d'autres groupes chimiques, sont déjà occupés par du brome. En revanche on trouva qu'il était possible de faire la substitution du groupe dans le dibromfluorescine, produit très rapproché, tout en conservant pratiquement intactes les propriétés colorantes spéciales à l'éosine.

Le principe germicide actif choisi pour la substitution dans la molécule du colorant, fut le mercure. Virtuellement employé jusqu'à présent dans les voies urinaires, était celle de sels chlorurés ou cyanurés. Le chlorure est tellement irritant que de très faibles solutions (1 : 30.000) seulement sont tolérées, et il est bien douteux que de telles solutions, surtout en présence de l'urine, puissent exercer une action efficace sur l'infection. On sait peu de chose en ce qui concerne le cyanure. Que ce soit l'un ou l'autre de ces sels, le pouvoir pénétrant est incertain et, selon toute probabilité, faible.

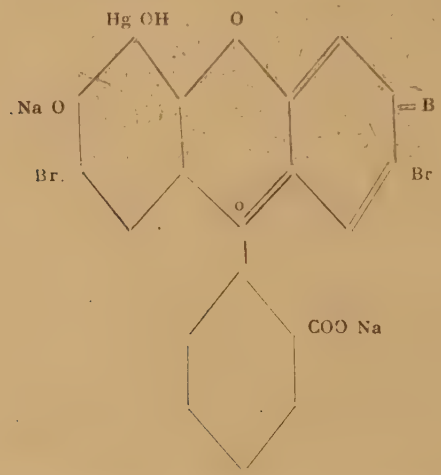
L'action irritante des solutions de chlorure mercurique est due à l'ion mercure. Si cependant le métal est introduit dans un composé organique tel qu'un colorant acide, il ne cède plus d'ion, mais il se présente sous la forme d'une partie fermement attachée à la molécule même du colorant. Dans cette forme de combinaison, les propriétés du métal, telles qu'elles sont manifestées par les sels de mercure, sont plus ou moins complètement masquées. La nouvelle substance donne une réaction complètement masquées. La nouvelle substance donne une réaction complètement négative avec les réactifs habituels du mercure, tels que les alcalis, les iodures et les sulphures alcalins.

Les combinaisons organiques de mercure sont également moins toxiques que des quantités correspondantes de sels de mercure, et très souvent, bien que pas toutes les fois, leur action germicide est plus douce que celle montrée par les sels. Par suite de la grande variété de combinaisons possibles qui s'offre au chercheur, et reposant sur la nature de la substance organique employée, il n'est pas très difficile de trouver des produits dont les avantages de non-irritabilité, de toxicité faible et de pouvoir de pénétration élevé, compense et au-delà la diminution légère de leur pouvoir germicide comparée à celui des sels de mercure.

Etude descriptive du mercurochrome

Le nom de mercurochrome a été donné au produit obtenu par la substitution d'un atome de mercure à un

atome de la molécule de dibromfluorescine. Chimiquement c'est un dibrom-oxymercure-fluorescine, ou son sel de sodium. Ce dernier contient environ 26 p. 100 de mercure et est représenté par la formule



L'acide libre est une poudre rouge insoluble dans l'eau mais facilement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium, en donnant naissance à une couleur rouge cerise foncé, fluorescent en dilution. Le sel est formé d'écailles vertes iridescentes légèrement hydroscopiques et facilement solubles dans l'eau. La solution est stable et n'est pas modifiée par une chaleur modérée ou par le contact de l'air. Une urine fortement acide (P = 50) donne un léger précipité de colorant libre, mais si cette acidité est du degré Ph = 6,4, ou moins, il n'y a pas de précipité. Il n'y a pas du tout de précipitation quand une solution à 1 p. 100 du médicament est mélangée avec un volume

égal d'un milieu riche en protéine, comme le liquide d'hydrocèle. La solution colore la peau en rouge vif, mais les taches sont facilement enlevées en frottant d'abord avec une solution à 2 p. 100 de permanganate de potasse et ensuite avec une solution d'acide oxalique à 2 p. 100.

On trouva que dans des conditions appropriées, un second atome de mercure pouvait être introduit dans la molécule de colorant, mais le produit ainsi formé ne montra pas un pouvoir germicide supérieur à celui du produit plus simple.

Pouvoir pénétrant

Un des points importants des propriétés de tout germicide est son pouvoir de pénétration, employé dans les voies urinaires. Fenger a montré que 36 heures après l'inoculation, les gonocoques ont tout juste commencé à pénétrer entre les cellules épithéliales. L'inflammation s'étend jusqu'à ce que les gonocoques aient effectué une pénétration profonde dans les couches de la membrane muqueuse qui est le siège d'une congestion aiguë, avec dégénérescence muqueuse de l'épithélium qui s'exfolie sur places.

Mc Callum déclare que le gonocoque pénètre entre les cellules épithéliales et va jusqu'aux tissus sous épithéliaux de l'urèthre. Des coupes faites sur des cas de cystite papillaire et de pyélite montrent que les organismes ont pénétré jusqu'aux couches profondes des cellules épithéliales.

Davis et Harrell ont attiré l'attention sur la diffusibilité rapide de l'acroflavine dans les tissus. Le même phénomène fut observé pendant l'administration de mercurochrome, par l'injection de solutions dans la veine de l'oreille de lapins, faites pour déterminer le degré de toxicité.

Ce produit s'étendit rapidement de la veine dans laquelle il avait été injecté et toute l'oreille fut colorée en rose rouge en quelques secondes. Cette coloration persista avec une intensité variable pendant une durée allant de 24 à 48 heures.

Pour déterminer le pouvoir de pénétration de ce colorant contenant du mercure, dans son usage génito-urinaire, une série d'expériences directes furent instituées. Un lapin fut cathétérisé avec une sonde en caoutchouc molle. On injecta lentement par cette sonde, 30 cc. d'une solution à 1 p. 100 de ce médicament et la sonde fut ensuite retirée doucement, en laissant s'écouler un peu de la solution par l'urèthre. Cinq minutes après, la sonde fut à nouveau introduite dans la vessie vidée. Le lapin fut rapidement sacrifié, et la vessie et l'urèthre disséqués dans leur entier. La vessie fut alors ouverte et l'excès de la solution enlevée par un lavage à l'eau. Des coupes congelées de l'urèthre et de la vessie furent alors examinées sans l'emploi d'aucun autre colorant. Dans certains cas, la vessie et l'urèthre furent ouverts et immédiatement placés dans une solution formaldehyde pour les durcir. Après inclusion dans la paraffine, des coupes furent pratiquées sans emploi d'autre colorant. Cette expérience fut plusieurs fois renouvelée, la sonde étant employée dans

un cas, et la vessie étant remplie dans les autres à travers l'urètre au moyen d'une seringue. On employa cette dernière méthode pour éviter un traumatisme de la muqueuse uréthrale. D'autres lapins furent anesthésiés, l'abdomen ouvert, les uretères mis à nu et l'uretère et le bassinet doucement remplis de colorant au moyen d'une petite seringue en solution à 1 p. 100, en prenant soin d'éviter l'hyperdistension du bassinet. L'uretère fut ensuite ligaturé. Cinq minutes après, le lapin fut sacrifié, la ligature enlevée de l'uretère, l'uretère et le rein enlevés en entier et des coupes pratiquées après congélation. Dans d'autres cas, des coupes incluses en paraffine furent faites.

L'examen des coupes congelées, ainsi que celles incluses dans la paraffine montre que les cellules épithéliales sont colorées en rouge foncé. La coloration est très intense dans les couches superficielles et devient moins intense vers la sous-muqueuse, mais celle-ci était colorée par places, quoique moins uniformément que les couches épithéliales. En quelques endroits, le colorant pénétrait dans la sous-muqueuse jusqu'à la couche musculaire. Ce colorant contenant du mercure, colore l'épithélium de l'urèthre antérieur et postérieur, de façon uniforme, et pénètre, quoique à un degré moindre, jusqu'aux couches sous-muqueuses. Des coupes de la vessie et de l'uretère montrent la même uniformité de pénétration et de coloration du cytoplasme des cellules épithéliales : la sous-muqueuse est moins profondément colorée. Des coupes du bassinet montrent que l'épithélium est également pénétré et coloré. Les tubes excréteurs

étaient également touchés par le colorant, et les tubes étaient colorés sur une petite longueur à partir des papilles. Dans l'urèthre, l'épithélium des glandes s'ouvrant dans le canal était coloré sur une petite distance de l'orifice de leur canal excréteur.

Dans les affections de la vessie que j'ai traités j'ai trouvé que les parties desquamées étaient toujours colorées en rouge, une preuve du pouvoir pénétrant du colorant.

Toxicité

Pour déterminer la toxicité du médicament, diverses solutions furent injectées par voie intraveineuse, après examen de l'urine et détermination de l'excrétion de phénolphtaléine. On trouva que la quantité du médicament tolérée par les lapins et les chiens était variable. Dix milligrammes par kilogramme amenaient invariablement la mort des lapins en 24 heures, mais on ne trouvait pas de grosses lésions à l'autopsie. Les lapins recevant cinq milligrammes présentaient une diminution de l'excrétion de phénolsulfonephtaléine et une albuminerie persistant pendant une semaine. Les chiens montraient une tolérance pour 10 milligrammes par kilo sans le moindre signe de malaise ou de désordres. Dans chaque cas, il y eut de l'albumine sans cylindres et une diminution temporaire de l'élimination de phénolsulfonepthaléine, mais pas d'augmentation du taux de l'urée dans le sang. L'albumine persista pendant environ cinq jours. On ne

trouva jamais de cylindres. L'élimination de phénolsulfonephtaléine revint à la normale avec la disparition de l'albumine. On ne trouva aucune trace de lésion du rein à l'autopsie des animaux tués à la fin de l'expérience. Cette limite de la toxicité étant établie, on ne peut envisager le moindre trouble de la petite quantité du médicament qui peut être absorbée dans son usage local dans les voies urinaires.

Irritation

Des solutions de mercurochrome au centième ne donnèrent jamais aucun signe d'irritation quand on mis dans le sac conjonctival des lapins. Quand on l'emploie en lavages vésicaux au taux de 1 à 2 p. 100, j'ai noté que les malades éprouvent une sensation de douleur pendant une heure environ après la première injection, mais presque pas d'irritation par la suite. Un malade avec hypertrophie de la prostate et rétention d'urine se plaignit de brûlure pendant cinq heures après la première instillation, mais ensuite cette sensation de brûlure ne dura plus que pendant une demi-heure après l'instillation. Quelques praticiens qui ont employé ce médicament ont noté, non seulement une absence d'irritation, mais encore une cessation rapide de la douleur après son emploi dans les infections de la vessie et du bassinet.

Technique bactériologique

L'urine a été choisie comme le milieu dans lequel nous avons étudié l'action germicide des médicaments à employer dans les voies urinaires. Les expériences furent faites de la façon suivante : l'urine fut prélevée aseptiquement et mise dans des flacons stériles et fixée à la réaction 6.4 de l'échelle de l'ion hydrogène. Des essais furent faits pour s'assurer de la stérilité du milieu. 9 cc. de cette urine furent inoculés avec une culture sur bouillon de 24 heures prélevée avec un platine de 3 millimètres. On ajouta alors au médicament 1 cc. d'une solution aqueuse du médicament dix fois plus forte que la dilution que l'on voulait obtenir dans l'urine. Ainsi 9 cc. d'urine, plus 1 cc. du médicament en solution à 1 p. 100 donnait une dilution finale de 1 : 1000 dans l'urine.

Le mélange était immédiatement bien agité, et après un intervalle de temps déterminé, on transférait 0.01 cc. du mélange au moyen d'une pipette capillaire stérile sur 10 cc. d'agar, et ce nouveau mélange était immédiatement mis en boîte. Dakin et Dunhau ont insisté sur les avantages de ce procédé consistant à ajouter le médicament au milieu inoculé au lieu d'inoculer le milieu contenant déjà le médicament. Le premier procédé reproduit ce qui se passe dans la réelle désinfection et présente cet avantage que, au cas où le médicament est altéré de quelque façon que ce soit par le milieu, il a du moins autant de chances d'agir sur les organismes que d'être lui-même soumis à l'action du milieu.

Le tableau suivant donne les résultats obtenus au cours des expériences faites avec le colibacille et le staphylocoque doré :

Milieu	Organismes	Temps d'exposition au médicament	Dilution la plus élevée tuant uniformément
Urine (P = 6.4)	Colibacille	1 min.	1 : 800
	Staph. doré....	1 min.	1 : 1000
	Colibacille	5 min.	1 : 1000
	Staph. doré....	5 min.	1 : 5000
	Colibacille	15 min.	1 : 5000
	Staph doré....	15 min.	1 : 10000
	Colibacille	1 heure	1 : 5000
	Staph. doré....	1 heure	1 : 10000
	Colibacille	24 heures	1 : 20000
	Staph. doré....	24 heures	1 : 20000
Liquide d'hydrocèle	Coli Bacille....	1 heure	1 : 1000
	Staph. doré....	1 heure	1 : 1000
	Coli Bacille....	24 heures	1 : 4000
	Staph. doré....	24 heures	1 : 4000

Méthodes d'emploi du mercurochrome en clinique

Dans le traitement des infections du bassinet, on emploie la méthode suivante : On fait d'abord le cathétérisme des uretères et on recueille séparément les urines de chaque rein. Celles-ci sont alors centrifugées, on colore une lame que l'on examine au miscroscope. Le bassinet est alors rempli avec une solution de mercurochrome au centième, la sonde urétérale est bouchée et le liquide laissé dans le bassinet pendant cinq minutes.

Ce procédé fut employé deux fois par semaine, et, après avoir constaté que l'urine ne contient plus de pus ou d'organismes au bout d'une semaine après le dernier traitement, on renvoie le malade, que l'on fait revenir un mois après pour un nouvel examen.

Dans le traitement des troubles vésicaux, l'urèthre est tout d'abord irrigé avec de l'eau stérile, puis on passe une sonde coudée et on fait un lavage soigneux de la vessie. On injecte ensuite 30 cc. d'une solution au centième de mercurochrome dans la vessie par la sonde au moyen d'une seringue à poire. Le malade doit alors retenir la solution pendant au moins une heure, et plus longtemps si possible. Quelques malades arrivent à garder la solution dans la vessie pendant plus de trois heures. La première urine émise par le malade le matin est centrifugée. Le dépôt est mis sur lame, coloré et examiné au microscope. L'urine commence généralement à se clarifier après trois au quatre traitements, et dès qu'il n'y a plus d'organismes, on diminue graduellement le nombre des traitements.

Voici quelques observations des cas traités par le mercurochrome :

Observation 1

(F. 32830, J. H. H. D. Dr. Wesson). — Stricture de l'urèthre, abcès périuréthraux, cystite et urethrite postérieure.

Un homme de race blanche, âgé de 54 ans, vint consulter pour des troubles de la miction. Antécédents négatifs. Le malade fut hospitalisé au John Hopkins Hospital avec le diagnostic d'abcès périnéal et de rétrécissement uréthral.

Il resta un mois à l'hôpital et pendant ce temps l'abcès périnéal fut incisé et le rétrécissement soigneusement dilaté. Depuis ce temps le malade n'a pas ressenti de troubles. A son retour, il y avait une grosse tuméfaction du périnée, avec grande difficulté à uriner. On introduisit une sonde coudée et on retira 500 cc. d'une urine, sanguino-purulente sentant mauvais. On prescrivit des lavages vésicaux quotidiens avec une solution au 6000e de permanganate de potasse. Au bout de cinq jours, l'urine était encore louche et remplie de bacilles et de cocci. On prescrivit alors une irrigation quotidienne d'une solution chaude de mercurochrome au 1000e. Le lavage fut suivi d'une instillation d'une solution de 30 cc. de mercurochrome à 1 p. 100 dans la vessie et le malade fut prié de la garder pendant au moins une heure. L'infection rétrocéda immédiatement et au bout de cinq jours l'urine était redevenue claire et entièrement libre de pus et d'organismes. Elle resta ainsi jusqu'à son départ de l'hôpital quatre semaines plus tard. Le malade put garder la solution de mercurochrome à 1 p. 100 dans sa vessie pendant plus de deux heures sans le moindre malaise.

Observation 2

(7298, B. U. I.). — Cystite subaiguë avec vésiculite séminale chronique

Un homme de race blanche, âgé de 20 ans, vint à la consultation en se plaignant de la présence de pus dans ses urines. Antécédents héréditaires et vénériens négatifs. Le malade raconta que pendant les trois dernières années, il avait souffert par intervalles d'irritation de la vessie concomittante avec l'émission d'urine louche. Les antécédents personnels étaient autrement négatifs. L'examen de l'urine montra la présence d'une infection bacillaire et la présence d'une grande quantité de pus. Plusieurs cathétérismes urétéraux montrè-

rent que les reins n'étaient pas infectés et on ne trouva jamais d'organismes.

Le malade fut tout d'abord traité à la clinique Brady, à intervalles irréguliers, massages de la prostate, expression des vésicules, lavages avec des solutions de permanganate de potasse au 1000e, et instillations de solutions d'acriflavine au 1000e. Les solutions de flavine furent employées deux fois par semaine pendant deux mois sans obtenir la clarification de l'urine. Des instillations de 15 à 30 cc. d'une solution de mercurochrome au 100e furent alors données tous les deux jours. L'urine commença immédiatement à se clarifier, et après le sixième traitement, on ne trouva plus ni pus ni organismes. L'urine fut examinée toutes les semaines pendant un mois et on ne trouva jamais de traces d'infection. Le malade n'eut jamais de difficultés à retenir les solutions dans la vessie pendant une durée de une à trois heures. Le malade revint après un mois d'absence avec une urine louche, mais ce louche était dû à des phosphates et l'urine ne présentait pas de traces de pus et d'infection.

Observation 3

(7775, B. U. I.). — Cystite

Un homme de race blanche, âgé de 54 ans, vint à la consultation en se plaignant de maux de reins. Pas d'antécédents héréditaires ou vénériens. Il raconta qu'il avait eu une très forte colique néphrétique à gauche il y a vingt ans. Il n'y avait pas eu de rechute jusqu'à ces derniers six mois et depuis il avait souffert d'une douzaine d'abcès. A son entrée l'urine vésicale était trouble, due à la présence d'une petite quantité de pus et à une infection par bacilles. On ne put préciser la durée de cette infection. A l'examen cystoscopique on ne trouva pas d'urine résiduelle et la capacité vésicale était de 250 cc. Rien du côté des reins; on ne trouva pas de

calcul ni dans les urétères ni dans le rein, au cours des examens (bout cire, radioscopie, pyélogramme). Le traitement institué consista en instillations quotidiennes de 15 cc. de mercurochrome au 100e dans l'urèthre postérieur, gardées pendant une heure et plus longtemps si possible. L'urine devint plus claire dès la première injection, mais des cellules de pus et des organismes persistèrent jusqu'au quatrième traitement. L'urine contint ensuite quelques cellules épithéliales de desquamation, mais on ne trouva plus d'organismes. L'urine fut examinée deux fois pendant la semaine qui suivit l'arrêt du traitement, et les deux examens montrèrent qu'il n'y avait pas de traces d'infections. Il en fut de même de l'examen fait à la sortie de l'hôpital.

OBSERVATION 4

(6007, B. U. I.). — Pyélite bilatérale et cystite

Un homme de race blanche, âgé de 58 ans, se présenta à la consultation en se plaignant de douleurs dans la région du rein gauche. C'était la troisième fois que ce malade était hospitalisé. A sa première entrée on avait fait une prostatectomie transpérinéale dont il se remit de façon satisfaisante n'ayant présenté qu'une complication sous forme d'épididymite et une réaction fébrile associée à une douleur dans la région lombaire, probablement due à une pyélite. Le malade s'améliora beaucoup après sa sortie de l'hôpital et sa santé resta bonne jusqu'à environ cinq semaines avant sa seconde hospitalisation. A ce moment il s'aperçut que son urine était louche et forte en couleur. Trois semaines auparavant il avait eu une seconde réaction fébrile associée à des douleurs rénales. Un cathétérisme urétéral révéla une infection bacillaire des deux reins. Le malade fut traité par des lavages du bassinet avec des solutions de nitrate d'argent et l'infection disparut entièrement, de telle sorte qu'au moment de sa sortie

de l'hôpital il n'y avait plus de traces d'infection et de pus dans l'urine. A ce moment il présenta une épididymite aiguë qui allongea la convalescence. Quatre mois après il revint à l'hôpital pour la troisième fois et on fit un diagnostic de pyélite bilatérale et de cystite papillaire occasionnées par un bacille. La pyélite fut traitée par lavages du bassinet avec des solutions de mercurochrome au 100e. Le bassinet fut doucement rempli avec la solution jusqu'à ce que le malade ressentit de la distention; la sonde urétérale fut alors enlevée en laissant le bassinet rempli. Ce lavage fut fait une fois par semaine et la vessie fut soumise tous les deux jours à un traitement du mercurochrome au 100e. On employa de 15 à 30 cc. qui fut injectée dans la vessie vide, et gardée pendant une heure et plus. Dix traitements furent nécessaires pour faire disparaître le pus de l'urine ainsi que les organismes. L'urine du malade ne présentait ni pus ni infection à sa sortie de l'hôpital après un mois de traitement.

Observation 5

(7728, B. U. I.). — Barre prostatique. Cystite

Un homme de race blanche, âgé de 33 ans, vint à la consultation en se plaignant de troubles prostatiques. Rien dans les antécédents héréditaires et personnels, sauf deux infections gonococciques sans complications. A son entrée le malade avait quelques cocci dans l'urine vésicale, mais pas de pus. La cystoscopie révéla la présence d'une barre prostatique et on pratiqua une opération de forage laissant ensuite une sonde à demeure pour quarante-huit heures. En retirant la sonde on trouva que l'urine contenait beaucoup de pus, beaucoup de bacilles, mais pas de cocci. Le malade reçut de 15 à 30 cc. de mercurochrome au centième en instillations. Ce traitement fut précédé par un lavage de l'urèthre antérieur, suivi du passage d'une sonde coudée et d'un lavage

de la vessie avec de l'eau stérile. Les instillations furent pratiquées deux fois par jour et la solution gardée dans la vessie pendant au moins une heure sans la moindre douleur ou brûlure. L'urine commença à se clarifier au bout de la première journée, et après sept instillations, dans la matinée du quatrième jour, on trouva que l'urine ne contenait plus d'organismes. Un examen quotidien de la première urine émise le matin ne put découvrir aucune trace d'infection pendant la semaine durant laquelle le malade resta encore à la clinique.

OBSERVATION 6

(8857, B. U. I.). — Cystite

Une homme de race blanche, âgé de 50 ans, s'était plaint de difficultés pour uriner depuis six ans. Rien dans les antécédents héréditaires ou personnels, sauf deux infections gonococciques, la dernière datant de 6 ans. C'est depuis ce moment que le malade s'est plaint de troubles urinaires. L'examen révèle un rétrécissement serré de l'urèthre membraneux et une contracture de l'orifice vésical. On fit l'opération du forage sous anesthésie locale et on laissa un sonde à demeure dans la vessie pendant 48 heures pour le drainage. Le malade montra une infection double de la vessie par bacilles et cocci, avec une grande quantité de pus dans l'urine. Après enlèvement de la sonde, des instillations journalières de mercurochrome au centième furent commencées, précédées d'un lavage de la vessie à l'eau stérile. L'urine fut examinée tous les jours. On nota une diminution progressive des organismes dans l'urine ainsi que la diminution de la quantité de pus. On ne trouva plus d'organismes au cinquième jour, quelques-uns seulement le sixième et plus du tout ensuite, jusqu'au douxième jour du traitement.

OBSERVATION 7 (*personnelle*)

M. G. W. — Entre à l'hôpital Américain de Paris le 1er janvier 1926.

Il présente une uréthrite gonococcique aiguë datant depuis sept mois, et qui a résisté aux lavages par le permanganate de potassium. Il y a quatre mois, le malade a présenté une prostatite aiguë qui a cédé par traitement général, suivie aux massages de la prostate. Il y a deux semaines que le malade a ressenti des douleurs dans la région vésicale avec de la dysurie de la pollakiurie et de la pyurie. Le traitement consista en lavages de la vessie avec du nitrate d'argent. On constata une certaine amélioration.

A son entrée dans le service, il n'y avait pas d'écoulement uréthral et le massage de la prostate ne donna pas de sécrétion prostatique. L'épreuve des trois verres montra du pus en abondance dans les trois verres. Le traitement institué consista en irrigations quotidiennes de la vessie avec une solution au 1000e de mercurochrome, suivies d'instillations de 30 cc. d'une solution au centième retenue dans la vessie pendant une heure. Après la première instillation le malade se plaignit de fortes sensations de brûlures de la vessie et du canal de l'urèthre, qui durèrent environ deux heures. Les traitements suivants furent indolores.

Les symptômes subjectifs de dysurie pollakiurie disparurent après trois jours de traitement. Le pus devint moins abondant dans l'urine. Après dix jours de traitement, il n'y eut plus de pus dans l'urine, qui était redevenue claire.

Le malade quitta l'hôpital et fut prié de revenir pour un nouvel examen d'urine. Dix jours après l'urine fut examinée; elle était limpide et ne présentait pas de traces de pus.

Autres usages du mercurochrome. Localement

Comme antiseptique général.

Tout récemment on a fait usage du mercurochrome comme antiseptique général à la place de teinture d'iode. Il possède les propriétés avantageuses de l'iode en ceci que sa coloration donne un dépôt relativement permanent d'un agent bactéricide sur la surface désirée et sa visibilité montre exactement les limites soumises à l'action du germicide. D'autre part, il n'a pas les caractères indésirables de l'iode, car il ne donne pas de brûlure, pas d'irritation et n'empêche pas le bourgeonnement. La puissance de pénétration du mercurochrome ajoute encore de la valeur à son action dans le domaine antiseptique. Il a donné des résultats particulièrement satisfaisants dans la stérilisation des plaies infectées et anfractueuses, dans l'antisepsie préopératoire et dans la toilette de la peau avant les injections hypodermiques. On emploie généralement une solution à 2 p. 100 pour l'usage antiseptique général.

En ophtalmologie.

On a employé très largement le mercurochrome dans les infections de la cornée et de la conjonctive, dues au gonocoque et à d'autres organismes. Lancaster, Burnett et Graus ont donné un compte rendu de leurs observations cliniques et de laboratoire au sujet de l'emploi du mercurochrome en ophtalmologie, devant la section

ophtalmologique de la session de l'American Medical Association qui eut lieu à la Nouvelle-Orléans. Ils ne parlèrent que d'un nombre limité de cas traités, mais les résultats furent tels, à leur avis, que le mercurochrome devrait être employé beaucoup plus largement dans la pratique ophtalmologique. Les recherches de laboratoire faites pour déterminer la valeur germicide du mercurochrome en présence de larmes, mucus et pus, donnèrent des résultats correspondant très étroitement aux valeurs données par les essais de Young avec ce composé en présence de l'urine du sérum, etc...

Au cours de la discussion qui suivit ce rapport, Travis rapporta plusieurs cas sérieux d'infection streptococcique chronique de l'oreille moyenne, dans lesquels il obtint des résultats remarquables par l'emploi du mercurochrome, après échec des autres médicaments généralement employés dans ces cas.

Depuis cette époque, le docteur Travis a rapporté des succès marqués dans des cas anciens et réfractaires, et traités par l'emploi local de mercurochrome. Plus tard, Caillisson recommanda l'emploi de ce médicament dans les infections de l'oreille moyenne et de la mastoïde, et il rapporta des résultats satisfaisants obtenus par son usage.

Heureux résultats du mercurochrome dans traitement des porteurs chroniques de germes diphtériques

Gray et Meyer ont rapporté les succès obtenus par l'emploi du médicament dans les cas de porteur de germes diphtériques. Voici leur rapport :

« Sur le nombre total de nos porteurs de germes, nous pûmes en traiter 90 seulement consécutivement, soigneusement et systématiquement. Quatre vingt-huit de ces 90 porteurs traités par le mercurochrome furent débarrassés de leurs germes avec une moyenne de 19.1 traitements ou applications du germicide, et une moyenne de 12.7 jours de traitement. Les deux jours de traitement qui restent en surplus (19.1 traitements équivalant approximativement à 10 jours) furent dûs à ce fait qu'un des cas resta à l'hôpital sans traitement pendant un jour avant que l'on ait fait la dernière culture, et qu'un autre jour se passa avant qu'on ait pu obtenir le résultat de cette culture finale. Les 89e et 90e porteurs résistèrent à tous les efforts et continuèrent à avoir des bacilles dans les cryptes amygdaliennes et dans les cicatrices d'abcès péritonsillaires. L'un de ces cas fut même traité de la façon suivante : « On le fit « coucher sur le côté et on irrigua la région amygda- « lienne avec une solution à 2 p. 100 de mercurochrome « en la laissant en contact pendant 10 à 15 minutes, mais « cette méthode n'eut pas plus de succès. Nous dûmes « finalement avoir recours à l'amygdalectomie.

« On employa la solution de mercurochrome au cen- « tième au moyen d'un compte-goutte, d'un vaporisa- « teur ou de cotons montés. Dans les cas plus résistants, « nous employâmes la solution à 2 p. 100, alors que dans « les cas montrant le moindre signe de congestion ou « d'irritation, nous réduisîmes la force de la solution au « deux centième. Quand les malades se plaignaient de « l'emploi du badigeonnage nasal, nous usâmes du « compte-gouttes, en leur faisant tenir la tête rejetée en

« arrière pendant une à deux minutes après l'application « jusqu'à ce que le médicament ait passé dans le naso- « pharynx. Le compte-gouttes fut employé presque exclu- « sivement pour la voie nasale, et les cotons montés pour « les amygdales. Chez les malades avec obstructions na- « sales on employa le vaporisateur pour projeter le ger- « micide sur les bacilles.

« En résumé, tout en systématisant le traitement des « porteurs de germes diphtériques, nous avons conclu que « le germicide de choix est une solution de mercurochro- « me au deux centième, au centième ou au cinquantième. « Par l'emploi de ce médicament, nous avons pu, sur 90 « cas, obtenir la guérison de 83 porteurs de germes, après « une moyenne de 19.1 applications de solution, pendant « une période de temps de 12.7 jours en moyenne. »

CHAPITRE II

Le Mercurochrome en Injections intraveineuses

Le mercurochrome en injections intraveineuses

En mars 1924, Young et Hill publièrent quelques résultats très intéressants obtenus dans le traitement des septicémies et d'infections locales par les injections intraveineuses de mercurochrome. Leurs essais portèrent sur une série de sept cas d'infections locales et générales (bactériennes) par le staphylocoque ou le colibacille, et un cas de pyélite chronique due au bacillus lactis aerogenes. Ces malades furent traités par des injections intraveineuses de mercurochrome.

En juin 1924, Whitman rapporta également des résultats remarquables d'injections intraveineuses de mercurochrome dans dix cas de gonorrhée chronique et subaiguë. Il dit : « L'amélioration rapide des symptômes dans tous les cas et la rapide terminaison de la maladie dans quelques-uns des cas fut presque incroyable. »

Au mois d'août de la même année, Young et Burkhâng publièrent des guérisons dans deux cas de fièvre scarlatine compliquée d'érysipèle et de septicémie streptococcique, qui reçurent le traitement par les injections intraveineuses de mercurochrome.

Le mercurochrome fut employé à des doses allant de 2 à 5 milligrammes par kilogramme de poids. Dans deux cas, des doses de 7.5 milligrammes et de 8 milligrammes par kilogramme de poids corporel furent employées par Young et ses collaborateurs.

Brill et Myers ont fait des recherches sur l'efficacité bactéricide du mercurochrome administré par la voie intraveineuse. Nous ne donnerons qu'un bref exposé des résultats de leurs recherches dans deux cas cliniques.

Observation. — 1^er^ cas. — R. D..., un homme, fut admis à l'hôpital le 20 février 1924. Il se plaignait de maux de tête, de douleurs dans les articulations et de fièvre. Cette maladie durait déjà depuis six semaines, mais le malade ne se mit au lit que quelques jours avant son admission, quand son état présenta une nette aggravation. Le jour de son entrée, le malade était abattu et inerte, avec une température de 38°2, un pouls à 88 et un souffle systolique de la pointe. Le compte leucocytaire variait entre 9.600 et 22.200 avec un compte différentiel de 86 à 93 p. 100 de neutrophiles. On trouva le streptocoque hémolytique dans le sang et on administra alors le mercurochrome par voie intraveineuse pendant trois jours successivement. Il n'y eut pas d'amélioration dans l'état clinique et une nouvelle hémoculture faite après le trai-

tement par le mercurochrome montra de nouveau de nombreux streptocoques. La mort survint quelques jours après la dernière injection et le diagnostic fut confirmé par l'autopsie.

Observation. — 2e cas. — J. U..., homme, fût admis à l'hôpital le 12 juin 1924. Il se plaignait de frissons, de sudation et de douleurs généralisées. La maladie actuelle a commencé trois semaines avant l'entrée à l'hôpital avec de la température et des douleurs lombaires. Deux à trois jours après le début, de gros frissons apparurent et persistèrent pendant deux à trois jours à intervalles irréguliers. Puis après une période afébrile, des phases semblables de frissons et de température se succédèrent. Une hémoculture faite en juin décela la présence de colibacilles en grande abondance. Après deux injections intraveineuses de mercurochrome ont obtint une hémoculture négative.

Cependant, comme la condition du malade paraissait être encore critique et comme la température s'était à nouveau remise à monter, le traitement par le mercurochrome fut repris. Trois nouvelles injections intraveineuses de 5 milligrammes par kilogramme de poids corporel furent données pendant trois jours consécutifs. Une hémoculture faite le jour après la dernière injection de mercurochrome révéla à nouveau une grande quantité de colibacilles. Malgré la culture positive, l'état du malade s'améliora rapidement deux jours après la dernière injection, et fut suivie d'une guérison complète.

Un examen superficiel de cette observation pourrait lais-

ser penser que la guérison était due au traitement par le mercurochrome, mais un examen plus approfondi révèle les faits suivants :

1. L'allure générale de la courbe thermique pendant le traitement par le mercurochrome fut essentiellement pareille à celle de la température pendant les trois semaines précédant l'application du traitement, c'est-à-dire des périodes fébriles et afébriles alternantes.

2. Bien qu'une culture négative ait été obtenue dans le sang après la seconde injection intraveineuse de mercurochrome, on remarquera que, après la cinquième injection, l'hémoculture était redevenue positive, donnant approximativement autant de colonies par centimètre cube de sang que la première hémoculture faite avant qu'un traitement n'ait été institué. On remarquera également que la culture négative fut obtenue pendant une période afébrile.

En se basant sur ces faits, il semble raisonnable de conclure que la guérison dans ce cas fut indépendante du traitement par le mercurochrome. La guérison spontanée dans la septicémie colibacillaire n'est pas du tout une rareté; Jacob publia une statistique de 39 cas avec 60 p. 100 de guérisons. Coleman et Hastings observèrent trois cas qui, tous, se terminèrent par la guérison. Plus récemment, Felty et Keeper, de la Clinique John Hopkins, publièrent une série de vingt-cinq cas, dont dix-sept se terminèrent par la guérison du malade.

En 1913, Churchman et Herz firent des recherches sur ce sujet des injections intraveineuses de produits colo-

rants. Ils employèrent le violet de gentiane et le mercurochrome. Les conclusions générales de leurs travaux furent publiées, en 1924, comme suit : « Je n'ai jamais été capable de détruire des organismes circulant dans le sang par des injections intravasculaires de violet de gentiane. » Il a enregistré quelques guérisons de septicémies après l'usage intraveineux de produits colorants, mais il les attribue également à ce fait que quelques septicémies guérissent spontanément et que la présence des produits colorants n'était qu'une coïncidence.

Churchman offre l'explication plausible suivante, en ce qui concerne le mercurochrome :

On devrait avoir présent à l'esprit ce fait que le mercurochrome est une combinaison de métal et de produit colorant fluorescent, et il est possible que les bons effets qui ont suivi son usage intraveineux ont été dûs à un processus photodynamique. Cependant, même au cas où il en serait ainsi, il ne faut pas oublier que l'action de ces produits colorants est surtout une action d'inhibition. Rien ne permet de supposer qu'ils peuvent absolument neutraliser les toxines, mais on peut supposer qu'ils les tiennent en échec suffisamment longtemps pour permettre au malade de triompher par ses propres moyens, de telle sorte qu'une stase ou inhibition des toxines expliquerait ce phénomène tout aussi bien qu'une stase ou inhibition des bactéries, comme on l'a suggéré.

Jusqu'à présent on trouve dans la littérature de nombreux compte rendus contradictoires. L'opinion générale de ceux qui ont mis à l'essai les injections intraveineuses

du médicament est qu'elles ne produisent pas de « sterilanus magna ».

Malgré tout, quand il s'agit d'une telle affection qu'une septicémie, il semblerait qu'une telle méthode devrait être essayée puisqu'elle s'est montrée dans les mains de quelques praticiens de valeur plus grande que les autres modes de traitement généralement employés.

Conclusions

1. Le mercurochrome est, expérimentalement, un médicament dont la valeur germicide est considérable, une solution d'environ 1 p. 1000 tuant le colibacille et le staphylocoque doré dans l'urine en une minute.

2. La solution au centième de ce nouveau médicament est parfaitement tolérée par la vessie humaine sans irritation, pendant un temps allant de une à trois heures. Des injections de la solution au centième dans le bassinet sont également indolores, même quand on les laisse in situ en bouchant le catheter.

3. L'action germicide remarquable du mercurochrome est montrée par la stérilisation rapide obtenue dans une série de cas anciens de cystite et de pyélite réfractaires à tous les autres modes de traitement. La rapidité avec laquelle quelques cas de vieille cystite purulente disparurent fut surprenante, le pus et les bactéries disparaissant en quelques jours.

4. L'emploi du médicament par la voie intraveineuse a donné lieu à des rapports contradictoires; mais malgré cette opposition, les tentatives d'emploi de ce médicament dans les septicémies devrait être poursuivi.

5. Le mercurochrome présente également une grande valeur en chirurgie générale dans le pansement de plaies ouvertes et anfractueuses.

6. La valeur germicide du médicament dans d'autres branches de la médecine et de la chirurgie a été mise en lumière, spécialement dans le traitement des infections de la gorge, du nez, du sinus, de l'oreille et des yeux. Quelques comptes rendus montrent qu'il est particulièrement actif dans la désinfection de la gorge des germes diphtériques et cette propriété est en elle-même suffisante pour que l'on puisse considérer le mercurochrome comme une addition précieuse à l'arsenal thérapeutique.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président*

ROGER. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

LAPIE

Bibliographie

1. Young, H. H. White E. C. and Swartz E. O. — A Germicide used in the Genito-Urinary tract. Mercurochrome. — *Journal of Americain Medical Association, Nov.* 15. 1919.

2. Lancaster W. B. Burnett F. L., and Graus L. H. — A. Clinical and Laboratory Report on its use in Ophthalmology. — *J. A. M. A.*, Sept. 11. 1920.

3. Callison Jos. G. — The Treatment of chronic purulent Otitis Media. — *N.-Y. Med. Jour.*, June 19. 1920.

4. Gray G. A. and Meyer B. I. — Diptheria Carriers and Their Treatment with Mercurochrome. — *Jour. Infecf. Diseases*, April 1921.

5. Swartz E. O. and Davis D. M. — The Action of Mercurochrome on the Gonococcus. — *J. A. M. A.*, March. 21. 1921.

6. Clapp C. A. — Report from Department of Ophthalmology. — *Johns Hopkins Hospital.*

7. Churchman John W. — Intravenous Use of Dyes. — *J. A. M. A.*, Dec. 12. 1925.

8. Brill I. C. and Myers Harold B. — Mercurochrome and Gentian Violet : Bactericidal efficiency by Intravenous Route. — *J. A. M. A.*, March. 21. 1925.

9. YOUNG H. H. — Intravenous Use of Mercurochrome in Infections of Genito Urinary Tract. — *Journal of Urology*, June 1925.

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette